



BD

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 102 44 537 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 K 31/5375

⑦① Aktenzeichen: 102 44 537.0
⑦② Anmeldetag: 25. 9. 2002
④③ Offenlegungstag: 10. 4. 2003

REST AVAILABLE COPY
1 A 61 K 31/5375

⑥⑤ Innere Priorität:
101 47 383. 4 26. 09. 2001

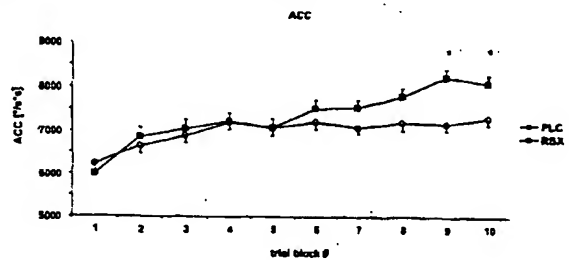
⑦① Anmelder:
Gerloff, Christian, Priv.-Doz. Dr., 72070 Tübingen,
DE; Plewnia, Christian, Dr., 72072 Tübingen, DE

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,
50667 Köln

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zur Steigerung der Effektivität motorischen Lernens
- ⑤⑦ Verwendung von Hemmstoffen des Noradrenalin-Wiederaufnahmesystems zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung motorischer Ineffizienz oder zur Steigerung der Effizienz des motorischen Lernens.



DE 102 44 537 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Hemmstoffen des Noradrenalin Wiederaufnahmesystems.

[0002] Eine zentrale Eigenschaft des menschlichen Zentralnervensystems im Allgemeinen und des motorischen Systems im Besonderen ist seine Plastizität, d. h. die Fähigkeit zur Reorganisation als Grundlage des Erwerbs z. B. motorischer Fertigkeiten und zur Erholung nach Schädigungen des Nervensystems unterschiedlicher Art (Wang et al., 1995; Nudo, 1997; Xerri et al., 1998).

[0003] Veränderungen des Verhaltens im Sinne einer Verbesserung der gewünschten Leistung (Performance) liegen neben der Leistungsoptimierung der ausführenden Organe (z. B. Muskulatur) eine Anpassung (Reorganisation) der dieses Verhalten steuernden neuronalen Funktionskreise zugrunde (Karni et al. 1998). Die Übung der gewünschten Fertigkeit führt über funktionelle und strukturelle Modifikation der beteiligten neuronalen Strukturen zur Verbesserung der angestrebten Leistung. Auf neurophysiologischer Ebene werden dabei, gemäß der sogenannten Hebb'schen Regel (Hebb 1949), Verbindungen von Neuronen, die gleichzeitig aktiv sind, gestärkt bzw. Verbindungen von Neuronen, die nicht synchron aktiv sind, in ihrer Gewichtung abgeschwächt. Die zugrundeliegenden zellulären Mechanismen sind wahrscheinlich u. a. die als long term potentiation (LTP) und long term depression (LTD) im Tiermodell und am Menschen nachgewiesenen Vorgänge der Änderung der Erregbarkeit einzelner Neuronenverbände.

[0004] Tierexperimentelle Studien und Untersuchungen am Menschen konnten zeigen, dass die Prozesse der neuronalen Reorganisation pharmakologisch beeinflussbar sind. Eine Kombination von z. B. Amphetamin mit motorischem Training fördert gebrauchtsabhängige Anpassungsvorgänge im Gehirn gesunder Versuchspersonen (Butefisch et al. 2002) und in Kombination mit Physiotherapie angewendet, die Erholung von durch Schlaganfall bedingten Lähmungen (Walker-Batson et al. 1995). Die neurophysiologische Grundlage dieses Phänomens ist bisher jedoch weitgehend ungeklärt.

[0005] In neueren Untersuchungen konnten nachgewiesen werden, dass die Aktivierung der in den relevanten Funktionskreis involvierten Neurone durch Gebrauch (Classen et al. 1998) oder elektrische bzw. magnetische Stimulation (Stefan et al. 2000) zu den betreffenden funktionsrelevanten Umbauvorgängen (Reorganisation) im Zentralnervensystem führt, welche im Zusammenhang mit einer Verbesserung der Leistung stehen (Ziemann et al. 2001). Eine diesen Prozessen vorausgehende, zunächst unspezifische pharmakologische Steigerung des Aktivitätsgrades (Erregbarkeit), könnte demnach die dann gezielt zu trainierenden neuronale Reorganisation begünstigen und damit die Effektivität des Trainings steigern. Dieser Mechanismus liegt wahrscheinlich auch dem erwähnten, trainingsbegünstigenden Effekt des Amphetamins zugrunde, welches erwartungsgemäß die neuronale Erregbarkeit steigert (Boroojerdi et al. 2001).

[0006] Tierexperimentelle Studien lassen darüber hinaus den Schluss zu, dass der reorganisationsfördernde Effekt des Amphetamins vor allem auf seine noradrenerge Aktivität zurückzuführen ist (Feeney & Sutton 1987). In Übereinstimmung damit erhöht auch Noradrenalin die neuronale Erregbarkeit (Plewnia et al. 2001, 2002). Amphetamin beeinflusst jedoch zusätzlich auch eine Reihe anderer Transmittersysteme, so dass ein gezielter, pharmakologisch selektiver Einsatz dieser Substanz nicht möglich ist.

[0007] Die für diesen Zweck geeigneteren Substanzen sind selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie

z. B. Reboxetin (Edronax®), das zur Behandlung depressiver Erkrankungen zugelassen ist, oder das sich noch in der Erprobungsphase befindende Tomoxetin. Durch die pharmakologische Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Nervenendigung wird eine Erhöhung der extrazellulären Noradrenalin-Konzentration erreicht. Dieser Mechanismus führt neben der antidepressiven Wirksamkeit auch zur gewünschten kontrollierten Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit im motorischen System (Plewnia et al. 2002).

[0008] Wie ausgeführt ist es wahrscheinlich diese, durch die Steigerung des zentralen Noradrenalins vermittelte Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit, die zu einer Verstärkung der Bereitschaft des Nervensystems zu neuroplastischen Anpassungsvorgängen führt. Dieser Zusammenhang wird nun erfindungsgemäß zu einer Optimierung von motorischen Lernprozessen genutzt.

[0009] Vorzugsweise werden spezifische Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer eingesetzt. Dem beschriebenen Anwendungsprinzip folgend verbessern diese Substanzen (Reboxetin, Tomoxetin) die Effektivität motorischen Lernens über die Optimierung der zugrundeliegenden neuronalen Reorganisationsvorgänge:

Die funktionelle Bedeutsamkeit dieses Wirkprinzips konnte im Rahmen einer bisher unveröffentlichten Studie nachgewiesen werden. Die Steigerung der Effektivität (Beschleunigung) einer grobmotorischen Bewegung (Beugung im Ellenbogengelenk) durch Training ist nach Einnahme von Reboxetin (RBX) am Ende der Trainingsphase größer ist als nach Einnahme von Placebo (PLC). Fig. 1 zeigt die Winkelbeschleunigung der Ellenbogenbeugung (ACC; y-Achse) in Abhängigkeit von der Zahl der Versuche (insgesamt 100 Versuche in Blocks von je 10; x-Achse) nach Einnahme von Reboxetin bzw. Placebo.

[0010] Bei dieser Untersuchung handelte es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde Studie im cross-over Design, die mit 16 gesunden männlichen Rechtshändern durchgeführt wurde. Zum Zwecke des Trainings saßen die Versuchspersonen aufrecht in einem Laborstuhl. Ein Arm wurde an einem Manipulandum so fixiert, dass eine Rotation in der horizontalen Ebene etwas unterhalb der Höhe der Schulter möglich war. Die Hand erfasste dabei einen einstellbaren Handgriff. Ein Beschleunigungsmessgerät wurde 37 cm von der Drehachse entfernt am Manipulandum so befestigt, dass die Achse der maximalen Sensitivität zur Messung der tangentialen Beschleunigung optimal ausgerichtet war. Die Versuchspersonen wurden aufgefordert eine Armbeugung mit maximaler Beschleunigung aus der Startposition (120°) heraus durchzuführen. Während des Trainings konnten alle Probanden an einen Monitor den Verlauf ihrer Beschleunigungsleistung in Form einer Kurve beobachten. Die Kurven wurden in Kaskaden von jeweils 10 Versuchen gezeigt. Das Training fand an zwei Tagen jeweils 85 min nach der Einnahme von 8 mg Reboxetin bzw. einer Placebotablette statt. An jedem der beiden Versuchstage führten die Versuchspersonen insgesamt 100 Ellenbogenbeugungen mit maximaler Beschleunigung durch. Die Reihenfolge der Intervention (Reboxetin/Placebo) und des Armes mit dem trainiert wurde (rechts/links) wurde zwischen den Probanden balanciert randomisiert. Nach einem Intervall von 7 Tagen wurde jeweils die andere Intervention bzw. der andere Arm getestet. Auf diese Weise diente jede Versuchsperson als seine eigene Kontrolle. Die statistische Auswertung der Ergebnisse (maximale Beschleunigung in jedem der 100 Versuche) erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA). Die Hauptfaktoren waren dabei CONDITION (2 Ebenen; Reboxetin/Placebo), GROUP (2 Ebenen; Gruppen mit verschiedener Reihenfolge der Einnahme von Reboxe-

BEST AVAILABLE COPY

tin/Placebo), BLOCK (10 Ebenen; Versuchsblocks mit je 10 Versuchen). Signifikante Haupteffekte zeigten sich für das Training insgesamt (BLOCK; $F = 12,7$, $p < 0,001$), für die beiden Gruppen (GROUP; $F = 188,6$, $p < 0,001$) und die Wirkung des Medikaments (CONDITION; $F = 14,7$, $p < 0,001$). Die signifikante Interaktion von CONDITION · BLOCK weist auf einen Effekt von Reboxetin auf den Trainingserfolg hin. Die Post-Hoc Analyse zeigt bei den letzten beiden Trainingsblocks eine höhere Maximalbeschleunigung im Vergleich zu Placebo (Fig. 1).

[0011] Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer können somit zur Verbesserung des Trainingserfolges und der Trainingseffektivität sowohl bei gesunden Personen, als auch im Rahmen einer physiotherapeutischen Behandlung nach Hirnschädigung (Trauma, Schlaganfall o. ä.) eingesetzt werden.

[0012] Erfindungsgemäß beansprucht wird mithin die Verwendung von Hemmstoffen des Noradrenalin-Wiederaufnahmesystems zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung motorischer Ineffizienz (z. B. zentrale oder periphere Lähmung, extrapyramidale Bewegungsstörung) oder zur Steigerung der Effizienz des motorischen Lernens.

Xerri C., Merzenich M. M., Peterson B. E., Jenkins W., Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J Neurophysiol* 1998; 79: 2119-48.

5 Ziemann U., Hallett M., Cohen L. G., Mechanism of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 1998b; 18: 7000-7007.

Patentansprüche

1. Verwendung von Hemmstoffen des Noradrenalin-Wiederaufnahmesystems zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung motorischer Ineffizienz oder zur Steigerung der Effizienz des motorischen Lernens.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der Hemmstoff des Noradrenalin-Wiederaufnahmesystems Reboxetin ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der Hemmstoff des Noradrenalin-Wiederaufnahmesystems Tomoxetin ist.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Literatur

Borojerdj B., Battaglia F., Muellbacher W., Cohen L. G., Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 931-937.

Butefisch C. M., Davis B. C., Sawaki L., Waldvogel D., Classen J., Kopylev L., Cohen L. G. Modulation of use-dependent plasticity by d-amphetamine. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 59-68.

Classen J., Liepert J., Wise S. P., Hallett M., Cohen L. G., Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1117-1123.

Feeney D. M., Sutton R. L., Pharmacotherapy for recovery of function after brain injury *Crit Rev Neurobiol* 1987; 3: 135-197.

Hebb D. O. The organization of behavior. A neuropsychological theory. New York: Wiley; 1949.

Kami A., Meyer G., Rey-Hipolito C., Jezzard P., Adams M. M., Turner R., Ungerleider L. G., The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 861-8.

Nudo R. J., Remodeling of cortical motor representations after stroke: implications for recovery from brain damage [news]. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 188-91.

Nudo R. J., Plautz, E. J., Frost, S. B., Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1000-1019.

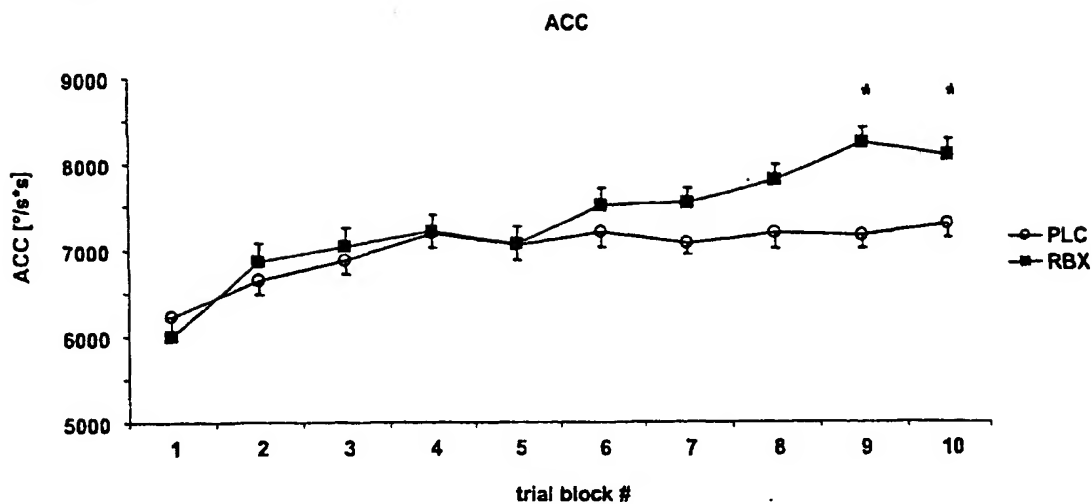
Plewnia C., Bartels M., Cohen L. G., Gerloff C., Noradrenergic modulation of human cortex excitability by the pre-synaptic alpha-2-antagonist yohimbine. *Neurosci Lett* 2001; 307: 41-44.

Plewnia C., Hoppe J., Hiemke C., Bartels M., Cohen L. G., Gerloff C., Enhancement of human cortico-motoneuronal excitability by the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine. *Neurosci Lett* 2002; 330: 231-234.

Walker-Batson D., Smith P., Curtis S., Unwin H., Greenlee R., Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke* 1995; 26: 2254-2259.

Wang X. Q., Merzenich M. M., Sameshima K., Jenkins W. M., Remodeling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 1995; 378: 71-75.

Fig. 1



BEST AVAILABLE COPY